Belgyógyászati betegségek előfordulása a Parkinson-kór premotoros szakaszában egy teljes lakosságot lefedő adatbázis elemzése alapján

ifj. Szatmári Szabolcs^{1,2,3}, Ajtay András^{1,3}, Oberfrank Ferenc⁴, Bereczki Dániel^{1,3}

¹Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

²Semmelweis Egyetem, Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola

³Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Neuroepidemiológiai Munkacsoport

⁴Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

AUTHOR AFFILIATION

¹Department of Neurology, Semmelweis University

²János Szentágotthai Doctoral School of Neurosciences

³MTA-SE Neuroepidemiological Research Group

⁴Institute of Experimental Medicine of the Hungarian Academy of Sciences

CORRESPONDING AUTHOR

Dániel Bereczki

Department of Neurology, Semmelweis University

1083, Budapest, Balassa János u. 6.
Hungary

Email: bereczki.daniel@med.semmelweis-univ.hu

ARTICLE HISTORY

Received: 11-Jul-2019

Accepted: 23-Oct-2019

DOI: 10.2478/orvtudert-2019-0009

Occurrence of internal diseases in the premotor phase of Parkinson's disease by analyzing a large database covering a whole population

ABSTRACT

The premotor phase of Parkinson's disease (PD) precedes the appearance of motor symptoms by years. Many non-motor diseases have been associated with an increased risk of developing PD, but results of these studies are conflicting. The aim of this study was to investigate the occurrence of certain internal diseases (metabolic, circulatory, gastrointestinal) based on diagnosis codes, before the diagnosis of PD. There were 5209 patients included in the study who received diagnosis of PD at least in 2 years and we analyzed data retrospectively between 2004 and 2016. Out of metabolic diseases dyslipidemia (41%) and diabetes mellitus (32%), out of circulatory diseases hypertension (89%) and ischemic heart disease (51%) and out of gastrointestinal diseases gastroesophageal reflux disease (51%) and gallstones (25%) were the first two most common disorders in the examined PD patients. This is the first study in Hungary which analyzed PD in a large database in the context of internal diseases, and raised the possibility of a link between dyslipidemias, diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, gastroesophageal reflux, gallstones and PD.

Keywords: Parkinson's disease, internal disease, big data, Hungary

KIVONAT

A Parkinson-kór (PK) premotoros fázisa évekkel megelőzi a motoros tünetek megjelenését. Számos nem-motoros kórképet hoztak összefüggésbe a PK kialakulásának fokozott kockázatával, viszont az eddig tanulmányok eredményei nagyrészt ellentmondásosak. A vizsgálat célja egyes belgyógyászati betegségek (anyagcsere, keringési, gastrointestinalis) előfordulásának vizsgálata a PK diagnózisát megelőzően, diagnózis kódok alapján. A vizsgálat 5209 olyan beteg adatait dolgozta fel 2004 és 2016 között, akik legalább 2 évben megkapták a PK diagnózisát. Az elemzés során a két leggyakrabban előforduló anyagcsere betegség a lipidaemia (41%) és diabetes mellitus (32%), a keringési betegségek közül a hypertonia (89%) és az ischaemiás szívbetegség (51%), a gastrointestinalis betegségek közül a gastroesopha-

gialis reflux (28%) és az epekövesség (25%) volt. Ez az első olyan magyarországi tanulmány, amely a PK-t, egy nagy adatbázist feldolgozva a belgyógyászati betegségek tükrében vizsgálja, és felveti az összefüggés lehetőségét a lipidaemiák, diabetes mellitus, hypertonia, ischaemiás szívbeteg-

ség, gastrooesophagialis reflux, epekövesség és a PK között.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, belgyógyászati betegségek, nagy adatbázis, Magyarország

Bevezető

A Parkinson-kór (PK) diagnózisa jelenleg olyan klinikai tünetek alapján állítható fel, mint a bradykinesis, nyugalmi tremor, rigor és tartási instabilitás. Számos olyan klinikai, neuropatológiai és képalkotó kutatásból származó bizonyíték áll rendelkezésre, mely arra világít rá, hogy a PK jóval a klasszikus motoros tünetek megjelenése előtt elkezdődik (1). Ezt a szakaszt premotoros, prodromális vagy nem-motoros fázisnak nevezzük, mely körülbelül 5 évvel korábban kezdődik a motoros tüneteknél (2). Számos nem-motoros kórképet hoztak összefüggésbe a PK kialakulásának fokozott kockázatával, melyek között jelentős helyet foglalnak el a különböző belgyógyászati betegségek (3). Az eddigi tanulmányok eredményei nagyrészt ellentmondásosak, viszont néhány kórkép esetében, mint például a diabetes mellitus (DM) és a hypercholesterinaemia, egyértelmű összefüggés mutatkozott a PK megjelenésének fokozott kockázatával (4,5).

Magyarországon korábban Ajtay és mtsai. kimutatták, hogy az egybiztosítós finanszírozási rendszerekből a szolgáltatók által finanszírozási céllal jelentett betegellátási adatok felhasználhatók lehetnek egyes kórképek epidemiológiai jellegzetességeinek vizsgálatára (6). A közelmúltban pedig azt igazoltuk, hogy megfelelő informatikai módszerek alkalmazásával a finanszírozási szempontból készült adatbázisok a PK esetében is megbízhatóak és epidemiológiai elemzésekre használhatóak (7).

Tekintettel a korábbi belgyógyászati kórképek és PK kapcsolatát tanulmányozó epidemiológiai vizsgálatok eltérő eredményeire, jelen vizsgálatban célunk a leggyakoribb anyagcsere-, keringési rendszer- és emésztőrendszeri betegségek előfordulásának vizsgálata volt a PK diagnózisa előtti időszakban.

Anyag és módszer:

Vizsgálatunkban a Nemzeti Agykutatási Program keretében az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) számára a teljes ország területéről beküldött járó- és fekvő-

beteg orvosi jelentések alapján létrehozott NEUROHUN 2004-2017 adatbázist elemeztük. A PK és az elemezni kívánt belgyógyászati kórképek azonosításához a Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. kiadásának (BNO-10) háromjegyű diagnózis kódjait alkalmaztuk. Az elemzés 2004-2016 közötti adatokat tartalmaz. Mivel a PK előzményében szereplő belgyógyászati komorbiditásokat elemeztük, az adatbázisból azon PK-betegeket választottuk ki, akiknél tizenegy éves kórelőzményi adatok hozzáférhetőek, tehát akiknél a G20 diagnózis kód először 2015-ben fordult elő. A PK-betegek (BNO-10: G20 kód) meghatározására az alábbi szabályt alkalmaztuk: PK-betegnek tekintettük azokat, akik legalább két évben megkapták a PK diagnózist: 2015-ös évben először majd 2016-ban is. Emellett a szabálynak megfelelő beteg akár többször is megjelenhetett a rendszerben. A belgyógyászati betegségek elemzéséhez a PK diagnózist megelőző éveket vettük figyelembe 2004-ig visszamenőleg és egy betegnek legalább egyszer kellett megkapnia valamelyik belgyógyászati diagnózist. Az alábbi BNO főcsoportokat és ezen belül a két leggyakoribb háromjegyű diagnózis kódok előfordulását vizsgáltuk a PK premotoros szakaszban: endokrin és anyagcsere betegségek (E00-E90), a keringési rendszer betegségei (I00-I99), emésztőrendszer betegségei (K00-K93). A kórképek azonosításához a diagnózisok elemzésekor mind az elsődleges, mind a másodlagos diagnózis típusokat figyelembe vettük úgy a PK-nál, mint az egyéb betegségeknél. Adatvédelmi előírások miatt központilag átkódolt személyi azonosítót alkalmaztunk, így a betegek követése a rekordok összekapcsolásával („record linkage”) vált lehetségessé, de a beteg személye azonosíthatatlan maradt. Másodlagos parkinsonizmussal vagy egyéb extrapyramidális és mozgási rendellenességekkel (BNO-10: G21-G26) összefüggő

1. táblázat. A Parkinson-kóros betegek demográfiai adatai

Teljes esetszám: N (%)	5209 (100%)
Férfiak	2445 (47%)
Nők	2764 (53%)
Átlagéletkor (átlag $\pm$ SD)	73,6 ($\pm$ 9,33)

adatot a vizsgálat nem tartalmaz. A Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásaitikai Bizottsága (RKEB) a tanulmányt jóváhagyta. (SE TUKEB 88/2015).

Eredmények

A vizsgált időszakban 5209 beteg szerepelt az adatbázisban, aki először 2015-ben, utána 2016-ban is, vagyis legalább két évben megkapta a PK diagnózist. A betegek fontosabb demográfiai adatait az **1. táblázat** szemlélteti. A komorbiditások tekintetében, a premotoros fázisban az első két leggyakrabban előforduló betegség BNO főcsoportonként a következő volt (**2. táblázat**):

- Endokrin és anyagcsere betegségek (E00-E90): A lipoprotein anyagcsere rendellenességei és egyéb hyperlipidaemiák; Nem inzulin dependens cukorbetegség
- A keringési rendszer betegségei (I00-I99): Magasvérnyomás-betegség (elsődleges); Idült ischaemiás szívbetegség
- Emésztőrendszer betegségei (K00-K93): Gastrooesophagealis reflux, Epekövesség

Egy PK-os betegnek egyszerre több komorbiditása is lehetett.

Megbeszélés

Tanulmányunkban a PK diagnózisát megelőzően a leggyakrabban előforduló anyagcsere-, keringési rendszeri és emésztőrendszeri betegségeket vizsgáltuk és azt találtuk, hogy az összes anyagcsere betegség közül a hyperlipidaemiák és a nem inzulin dependens cukorbetegség, az összes keringési betegség közül a magas vérnyomás és az idült ischaemiás szívbetegség, az összes emésztőrend-

szeri betegség közül pedig a gastrooesophagealis reflux és az epekövesség a leggyakrabban előforduló diagnózisok. Mivel csak a diagnózisok előfordulásának gyakoriságát vizsgáltuk ezért a PK és a felsorolt kórképek között ok-okozati összefüggés jelen vizsgálatból nem vonható le, elsősorban az esetleges kapcsolat lehetőségére világít rá és felhívja a figyelmet a további vizsgálatok szükségességére. A továbbiakban a PK premotoros fázisában általunk talált leggyakoribb előfordulású kórképek és a PK kapcsolatát tekintjük át az irodalmi adatok alapján.

Emelkedett lipid szint és a PK kapcsolata:

A különböző lipid anyagcsere rendellenességek prevalenciája Magyarországon 20-40% körüli (8). Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a lipidaemiák a leggyakrabban előforduló anyagcsere betegségek a PK premotoros szakaszában. A szérum koleszterinszint és a neurodegeneratív betegségek (pl. Alzheimer-kór) kialakulásának kockázata között eddigi vizsgálatok alapján (9,10) egyértelmű összefüggést találtak, az emelkedett koleszterinszint és a PK kapcsolatára irányuló vizsgálatok viszont elenyészőek. Eddigi eredmények döntő többségben azt mutatják, hogy van összefüggés a magas lipid szint és a PK kialakulásának kockázata között. A témával foglalkozó első nagy elemszámú finn prospektív tanulmány arról számol be, hogy a kezdeti magas szérum koleszterinszint és a PK kialakulása között fokozott kockázat áll fenn (5). Az összefüggés egyelőre nem teljesen tisztázott, viszont a kettő közötti kapcsolat nem meglepő, hiszen az agy az egyik koleszterinben leggazdagabb szerv az emberi testben, ezért a koleszterin-homeosztázis zavarai nem teljesen tisztázott módon, de befolyásolhatják a neuronok funkcióját, a sejtmembránok és szinapszisok normális működését. A kérdést vizsgáló, közelmúltban elsőként végzett in vivo állatkísérlet arra világított rá, hogy a hiperkoleszterinémia felerősíti a dopaminerg neuronvesztést a substan-

1. táblázat. BNO főcsoportonként az első két leggyakrabban előforduló belgyógyászati kórkép.

BNO kód	BNO név	Előfordulás N=5209 (100%)
E78	A lipoprotein anyagcsere rendellenességei és egyéb lipidaemiák	2156 (41%)
E11	Nem inzulin dependens cukorbetegség	1675 (32%)
I10	Magasvérnyomás-betegség (elsődleges)	4618 (89%)
I25	Idült ischaemiás szívbetegség	2641 (51%)
K21	Gastrooesophagealis reflux	1478 (28%)
K80	Epekövesség	1286 (25%)

tia nigrában, a mitokondriális funkciók megszakításával és az antioxidáns homeosztázis felborulásával (11), ezáltal előidézve a dopamin szint csökkenést és a motoros tünetek kialakulását. Egy összefoglaló tanulmány ugyanakkor azt emeli ki, hogy a túlzott koleszterin expozíció és a koleszterin metabolitja, az oxiszterol felhalmozódása, a PK patomechanizmusában részt vevő kóros alfa-szinuklein aggregációt és a dopaminerg neuronok pusztulását idézi elő, Parkinson-szindróma kialakulásához vezetve (12). Az említettekkel ellentétben olyan vizsgálatok is léteznek, melyek negatív összefüggést találtak a magas lipidszint és PK kialakulása között (13,14). Vizsgálatunk eredménye megerősíti a pozitív összefüggést a PK és hyperlipidaemia között.

Diabetes mellitus és PK kapcsolata:

A diabetes mellitus prevalenciája Magyarországon 5-7%-ra tehető (8). Tanulmányunkban azt találtuk, hogy a DM a második leggyakoribb anyagcsere betegség a PK pre-motoros szakaszában. Korábban a DM szerepét a demencia kialakulásában már részletesen vizsgálták (15,16). A DM kapcsolata a PK-ral többnyire hasonló patológiai mechanizmusokon alapszik, mint a demencia esetében (17,18), habár ezek teljes mértékű bizonyítása még várat magára. A kapcsolat molekuláris alapját vizsgáló friss összefoglaló tanulmány a PK pathogenesisében részt vevő kóros alfa-szinuklein és a DM-ban felhalmozódó metilglyoxal közötti interakcióra világít rá, racionális magyarázattal szolgálva a PK előfordulásának gyakoriságára DM-ban érintetteknel (19). Az elmúlt évek vizsgálatai alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a DM-ban szenvedő betegek-nél nagyobb a PK kialakulási kockázata. Egy 2018-ban végzett retrospektív, nagy esetszámú kohorsz tanulmány azt találta, hogy a PK előfordulása DM fennállása esetén 1,3-szor gyakoribb volt, mint a referencia csoportban (4). Ugyanabban az évben készült tanulmány megerősíti azt a feltételezést, hogy a DM PK-ra hajlamosíthat, ugyanakkor a PK-ban már fennálló DM a motoros funkciók romlását eredményezi (20). Korábbi évekből származó jelentősebb dán, finn és taiwani vizsgálatok is pozitív összefüggést találtak a két kórkép között (21–23). A cardiovascularis rizikótényezők és PK kapcsolatát vizsgáló első magyarországi tanulmány hasonló következtetésre jutott egyváltozós regressziós elemzés alapján: összefüggés van a DM és PK között (24).

Mindezek ellenére egy eset-kontroll vizsgálatokat összegző 2014-ben végzett meta-analízis 14 tanulmány eredményeit elemezve, földrajzi megoszlásban jelentős

heterogenitást mutató tanulmányokból azt a következtetést vonta le, hogy a DM-betegek csökkent PK előfordulási gyakorisággal rendelkeznek (25). Megfigyelésünk a pozitív kapcsolatot erősíti meg a DM és PK között.

Hypertonia, ischaemiás szívbetegség és PK kapcsolata:

A hypertonia prevalenciája Magyarországon az 50%-ot is eléri az 50-62 éves korosztályban (8). A hypertoniát találtuk a leggyakoribb keringési betegségnek a PK diagnózisa előtt, míg a második leggyakoribb az ischaemiás szívbetegség volt. Az említett kórképek és a PK közötti összefüggés egyelőre tisztázatlan. A szívbetegségek PK-ral összefüggő patomechanizmusában legjelentősebb faktor az autonóm diszfunkció. Több vizsgálat is alátámasztja, hogy a kardiovaszkuláris diszfunkció már a mozgászavar megjelenése és a PK diagnózisának felállítása előtt kialakul (26,27), melyet a perifériás noradrenerg innerváció csökkenésével magyaráznak. A kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció részeként PK-ra elsősorban az orthostaticus hypotensio a jellemző (27), de a fekvő helyzetben jelentkező hypertensióval is találtak összefüggést (28,29). Néhány epidemiológiai tanulmány azt találta, hogy a hypertonia (30) és az ischaemiás szívbetegség (31,32) fokozott PK megjelenést eredményeznek, előbbinél arra született evidencia, hogy PK kockázata 60%-kal nagyobb a kezeletlen, ellenőrizetlen magas vérnyomású nők körében. Számos olyan eset-kontroll és retrospektív tanulmányt végeztek, mely negatív összefüggést talált a hypertonia és PK tekintetében (24,33,34). Kevés kutatás szól az ischaemiás szívbetegségekről (myocardialis infarctus, angina pectoris) a PK prodromális szakaszában. Egy összefoglaló tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy a szívbetegség a PK primer megnyilvánulása lehet és meghatározó tényezője a betegek morbiditásának és mortalitásának, ezért a korai felismerést hangsúlyozza (35). Továbbá a szívkoroszorúer-betegség gyakorisága PK-ban még mindig vita tárgya és elsősorban az évek során felhalmozódó rizikótényezőkől és az érintett betegek életstílusától függ és nem önmagával a PK-al hozható összefüggése. Összességében a hypertonia és PK közötti kapcsolat továbbra is lezáratlan, mivel a különböző vizsgálatok eltérő eredményeket produkáltak: egyesek közvetlen társulásról számolnak be (30), mások fordított társulásról (34), míg olyanok is vannak melyek egyáltalán nem találtak kapcsolatot a két kórkép között (33). Tanulmányunk az előbbi, vagyis a közvetlen társulás lehetőségét erősíti meg a hypertonia és PK között.

Gastrooesophagealis reflux (GR) betegség, epekőveség és a PK kapcsolata:

A GR és epekőveség pontos prevalenciája Magyarországon nem ismert, az európai országokban a GR prevalenciája 20-30%-ra (36), míg az epekőveség 10-20%-ra tehető (37). Az emésztőrendszeri kórképek közül leggyakrabban a GR, másodsorban az epekőveség fordult elő a PK premotoros szakaszában. Neuropatológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy korai PK-ban legelőször a bél plexusaiban jelennek meg az alfa-szinuklein pozitív Lewy-testek, később a nyúltvelőben, a vagus ideg motoros magjában is kóros alfa-szinuklein-aggregáció keletkezik (38). Ezek az elváltozások megjelenése és lokalizációja magyarázza a nyelést, nyelőcső motilitást, bélmozgást kontrolláló izmok diszfunkcióját, melyek fokozott nyálazáshoz, dysphagiához, obstipációhoz, nem utolsósorban GR-hoz, epekőveséghez vezethetnek. Az utóbbi két kórképet vizsgáló tanulmányok csak a PK diagnózisa utáni előfordulásukat kutatták. A GR prevalenciája magas a PK-ban, 4 éves követés után gyakorisága akár a 65% -ot is elérheti (39,40). Szignifikáns korrelációt találtak a PK és az epekő kialakulásának gyakorisága között is (41,42). A PK előrehaladásával egyre gyakoribbá válik az epehólyag motilitásának csökkenése, melyet többek között a dopamin csökkenése is okozhat a dopaminerg-peptiderg kölcsönhatások révén (43). Tudomásunk szerint jelen megfigyelésünk az első az irodalomban amely a GR és az epekőveséget vizsgálta a PK premotoros szakaszában, a gyakori előfordulás a pozitív összefüggés lehetőségére hívja fel a figyelmet.

Összességében az irodalmi adatok alapján a felsorolt kórképek és PK közötti kapcsolatok néhány kivételt leszámítva nem teljesen tisztázottak. Az ellentmondásos eredmények nagyrészt a különböző módszertanhoz és a vizsgált populációhoz kapcsolódhatnak.

Vizsgálatunkban kérdéses lehet a retrospektív módon nyert adatok teljessége és megbízhatósága, mely egyben a tanulmány fő korlátja is. A belgyógyászati diagnózisok esetében, mivel csak egyszeri előfordulásukat vizsgáltuk a PK diagnózissal ellentétben, a számadatok valószínűleg nem tükrözik a pontos valóságot. Továbbá, minden diagnózis esetében a pontosságot korlátozza a beteggel való közvetlen találkozás, a fizikai vizsgálat, különböző kérdőívek kitöltésének hiánya, vagy bármilyen egyéb olyan módszer, mely megerősítette volna a diagnózist. A betegségek diagnózis kódjának elemzése ugyanakkor túlbecslést vagy alulbecslést is eredményezhet, ha a kódolási folyamat során finanszírozási szempontok kerülnek

előtérbe, vagy ha a diagnózisokat klinikailag nem teljesen megalapozottan állították fel.

Tanulmányunk erősségei közé sorolható, hogy Magyarország teljes népességét lefedő és több éves időszaktot felölelő adatbázis elemzést végeztünk. Másodsorban, nőtt a PK-esetek azonosításának hatékonysága, mivel nem csak az ápolást-indokló fődiagnózisokat vettük figyelembe a PK tekintetében, hanem valamennyi diagnózis kategóriát melynek legalább két különböző évben kellett előfordulnia az adatbázisban. Ezzel a megközelítéssel kiküszöbölhető a finanszírozási okokból eredő torzító hatás és csökkenthető a kórkép előfordulási gyakoriságának alulbecslése.

Következtetések

Tanulmányunk felveti és erősebb gyanút ad arra, hogy kapcsolat lehet az elemzett krónikus belgyógyászati betegségek (lipidaemia, DM, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, GR, epekőveség) és a PK között, viszont további részletes vizsgálatok szükségesek az összefüggések pontosabb tisztázására. Az említett belgyógyászati betegségekben szenvedő betegeknél hasznos lehet a PK klasszikus tüneteit keresni, ezáltal elősegítve a korai diagnózist és a megfelelő kezelés beállítását. Ehhez viszont az adott betegséggel foglalkozó szakorvos és a neurológus szoros együttműködése szükséges.

Köszönetnyilvánítás

Jelen tanulmány az alábbi intézmények támogatásával jött létre.

Erdélyi Múzeum Egyesület Kutatási Ösztöndíj 2016
Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002)

Új Nemzeti Kiválósági Program (UNKP-17-3)
Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program (Emberi Erőforrások Minisztériuma)

„Az orvos-, egészségtudományi- és gyógyszerészképzés tudományos műhelyeinek fejlesztése” című,
EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 azonosítószámú projekt támogatás

Irodalom

1. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of prodromal Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(4):681–97.
2. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol.* 2005 Mar;62(3):378–82.
3. Csoti I, Jost WH, Reichmann H. Parkinson's disease between internal medicine and neurology. *J Neural Transm.* 2016 Jan;123(1):3–17.
4. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study. *Neurology.* 2018 Jul;91(2):e139–22.
5. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2008 May;70(21):1972–9.
6. Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D. [Applicability of hospital reports submitted for reimbursement purposes for epidemiological studies based on the example of ischemic cerebrovascular diseases]. *Orv Hetil.* 2015 Sep;156(38):1540–6.
7. Szatmari S Jr, Ajtay A, Balint M, Takats A, Oberfrank F, Bereczki D. Linking individual patient data to estimate incidence and prevalence of Parkinson's disease by comparing reports of neurological services and pharmacy prescription refills at a nationwide level. *Front Neurol.* 2019;10:640.
8. Szigethy E, Szeles G, Horvath A, Hidvegi T, Jermendy G, Paragh G, et al. Epidemiology of the metabolic syndrome in Hungary. *Public Health.* 2012 Feb;126(2):143–9.
9. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 1998;17(1):14–20.
10. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2002 Aug;137(3):149–55.
11. Paul R, Choudhury A, Kumar S, Giri A, Sandhir R, Borah A. Cholesterol contributes to dopamine-neuronal loss in MPTP mouse model of Parkinson's disease: Involvement of mitochondrial dysfunctions and oxidative stress. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171285.
12. Paul R, Choudhury A, Borah A. Cholesterol - A putative endogenous contributor towards Parkinson's disease. *Neurochem Int.* 2015 Nov;90:125–33.
13. Vikdahl M, Backman L, Johansson I, Forsgren L, Haglin L. Cardiovascular risk factors and the risk of Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Jun;69(6):729–33.
14. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. *Mov Disord.* 2008 May;23(7):1013–8.
15. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006 Jan;5(1):64–74.
16. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999 Dec;53(9):1937–42.
17. Friederich M, Hansell P, Palm F. Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function. *Curr Diabetes Rev.* 2009 May;5(2):120–44.
18. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Nov;4(11):600–9.
19. Biosa A, Outeiro TF, Bubacco L, Bisaglia M. Diabetes mellitus as a risk factor for Parkinson's disease: a molecular point of view. *Mol Neurobiol.* 2018 Nov;55(11):8754–63.
20. Pagano G, Polychronis S, Wilson H, Giordano B, Ferrara N, Niccolini F, et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology.* 2018 May;90(19):e1654–62.
21. Schernhammer E, Hansen J, Rugbjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care.* 2011 May;34(5):1102–8.
22. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2007 Apr;30(4):842–7.
23. Yang Y-W, Hsieh T-F, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Chiang J-H, et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(3):e5921.
24. Marko-Kucsera M, Vecsei L, Paulik E. Association of cardiovascular risk factors and Parkinson's disease - case-control study in South East Hungary. *Ideggyogy Sz.* 2018 Jan;71(1–2):57–62.
25. Lu L, Fu D-L, Li H-Q, Liu A-J, Li J-H, Zheng G-Q. Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies. *PLoS One.* 2014;9(1):e85781.
26. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Feb;17(2):77–83.
27. Mendoza-Velasquez JJ, Flores-Vazquez JF, Barron-Velazquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens B-MW, Siepmann T. Autonomic dysfunction in alpha-synucleinopathies. *Front Neurol.* 2019;10:363.
28. Fanciulli A, Gobel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2016 Apr;26(2):97–105.
29. Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson disease. *Clin Auton Res.* 2016 Feb;26(1):15–21.
30. Qiu C, Hu G, Kivipelto M, Laatikainen T, Antikainen R, Fratiglioni L, et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2011 Jun;57(6):1094–100.
31. Jain S, Ton TG, Perera S, Zheng Y, Stein PK, Thacker E, et al. Cardiovascular physiology in premotor Parkinson's disease: a neuroepidemiologic study. *Mov Disord.* 2012 Jul;27(8):988–95.
32. Li Q, Wang C, Tang H, Chen S, Ma J. Stroke and coronary artery disease are associated with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2018 Sep;45(5):559–65.
33. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2007 Oct;69(17):1688–95.
34. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci.* 2010 Jun;293(1–2):82–6.

35. Scorza FA, Fiorini AC, Scorza CA, Finsterer J. Cardiac abnormalities in Parkinson's disease and parkinsonism. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2018 Jul; 53:1–5.
36. Ronkainen J, Agreus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Jun;27(3):325–37.
37. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Nov;18 Suppl 3:49–53.
38. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord.* 2008 Jun;23(8):1065–75.
39. Maeda T, Nagata K, Satoh Y, Yamazaki T, Takano D. High prevalence of gastroesophageal reflux disease in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Parkinsons Dis.* 2013;2013:742128.
40. Makaroff L, Gunn A, Gervasoni C, Richy F. Gastrointestinal disorders in Parkinson's disease: prevalence and health outcomes in a US claims database. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(1):65–74.
41. Modaine P, Levy S, Masmoudi K, Capron D, Votte A, Josse C, et al. Parkinson's disease: a new risk factor for gallstone disease? Vol. 23, *Journal of hepatology.* Netherlands; 1995. p. 484.
42. Maki T, Sonoda Y, Sugita K. [Gallstone and Parkinson's disease--ultrasound echography study]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1990 Jul;30(7):728–30.
43. Gerstenbrand F, Poewe W. Dopaminergic-peptidergic interactions in extrapyramidal disorders: a review of the clinical evidence. *Adv Neurol.* 1987;45:67–73.